

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-116200
 (43)Date of publication of application : 26.04.1994

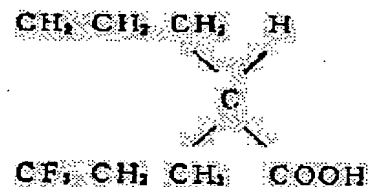
(51)Int.Cl. C07C 53/21
 A61K 31/19

(21)Application number : 04-292001 (71)Applicant : KUREHA CHEM IND CO LTD
 (22)Date of filing : 06.10.1992 (72)Inventor : YANAKA MIKIRO

(54) NEW FLUORINATED VALPROIC ACID DERIVATIVE AND ANTIEPILEPTIC AGENT**(57)Abstract:**

PURPOSE: To provide the new compound derivative consisting of 2-(3,3,3- trifluoropropyl)valeric acid (salt), having antispasmodic action comparable to sodium valproate, low side effect and useful for antiepileptic agent, etc.

CONSTITUTION: The objective new fluorinated valproic acid derivative expressed by the formula, having excellent antispasmodic action and low side effect and useful as an antiepileptic agent, etc., is produced by reacting ethyl cyanoacetate with 1-bromopropane in dimethylformamide in the presence of anhydrous potassium carbonate at 65° C for 4hr, filtering the reaction mixture with celite, collecting the filtrate, purifying by vacuum distillation to obtain ethyl 2- cyanovalerate, suspending the compound in dimethylformamide, adding 3,3,3-trifluoropropyl bromide to the suspension, reacting at 60° C for 1hr in the presence of anhydrous potassium carbonate and hydrolyzing the reactional product with concentrated sulfuric acid.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

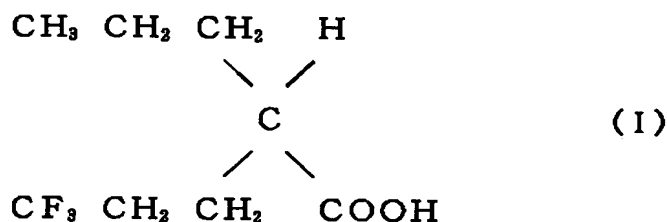
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

English translation of claims

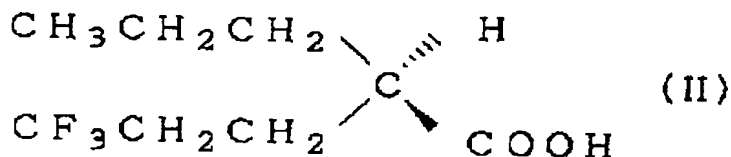
1. 2-(3,3,3-Trifluoropropyl)-valeric acid of the formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. (R)-(+)-2-(3,3,3-Trifluoropropyl)-valeric acid of the formula (II):

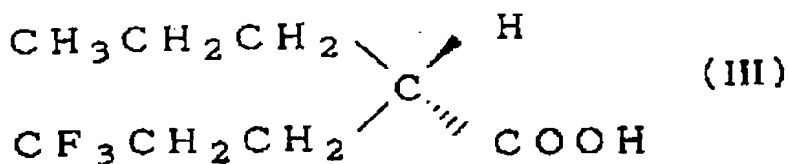
[Chemical formula 1]



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. (S)-(-)-2-(3,3,3-Trifluoropropyl)-valeric acid of the formula (III):

[Chemical formula 2]



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. An antiepileptic agent which comprises 2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1.

5. An antiepileptic agent which comprises (R)-(+)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid of the formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 2.

6. An antiepileptic agent which comprises (S)-(-)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid of the formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 3.

English translation of paragraph 0008

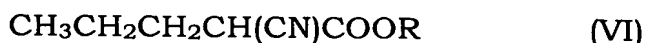
The fluorinated valproic acid represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention can be prepared, for example, by the following process. That is, to start with, a cyanoacetate of the general formula (IV):



wherein R is an alkyl group, in particular, a lower alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, for example, a methyl group, an ethyl group or an n-propyl group; or an arylalkyl group, for example, a benzyl group, with a propylhalide of the general formula (V):



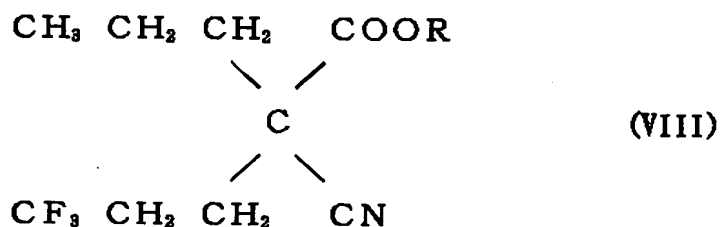
wherein X_1 is a halogen atom, for example, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, to form a cyanovalerate of the general formula (VI):



wherein R is as defined above. Then, the thus-obtained cyanovalerate represented of the formula (VI) is reacted with a trifluoropropylhalide of the formula (VII):



wherein X_2 is a halogen atom, for example, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, to form a trifluoropropylcyanovalerate of the formula (VIII):



wherein R is as defined above.

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-116200

(43)公開日 平成6年(1994)4月26日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 C 53/21

A 6 1 K 31/19

識別記号

AAF

庁内整理番号

9356-4H

9283-4C

FI

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数6(全 8 頁)

(21)出願番号

特願平4-292001

(22)出願日

平成4年(1992)10月6日

(71)出願人 000001100

呉羽化学工業株式会社

東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

(72)発明者 谷中 幹郎

千葉県松戸市松戸1125

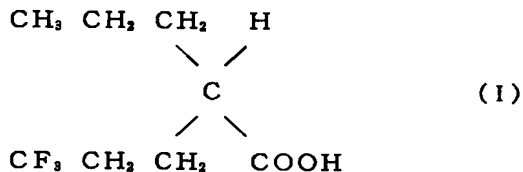
(74)代理人 弁理士 森田 憲一

(54)【発明の名称】 新規なフッ素化バルプロ酸誘導体及び抗てんかん剤

(57)【要約】

【目的】 新規なフッ素化バルプロ酸誘導体及びそれを
含む抗てんかん剤を提供する。

【構成】 新規なフッ素化バルプロ酸誘導体は式(I)



の2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸
又は医薬上許容されるその塩である。

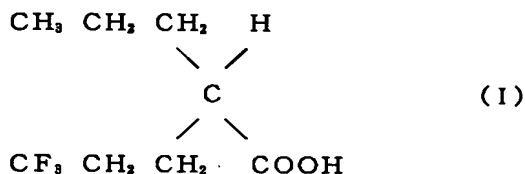
【効果】 公知の5,5,5-トリフルオロ-2-

(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又はそ
の塩の抗けいれん作用を維持しながら、副作用を軽減で
きる。

(2)

【特許請求の範囲】

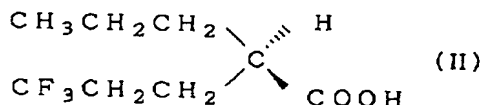
【請求項1】 式 (I)



の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩。

【請求項2】 式 (II)

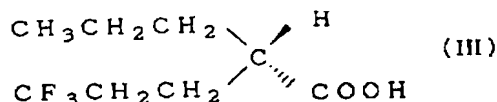
【化1】



の(R)-(+)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩。

【請求項3】 式 (III)

【化2】



の(S)-(-)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩。

【請求項4】 請求項1記載の式 (I) の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩を含有することを特徴とする、抗てんかん剤。

【請求項5】 請求項2記載の式 (II) の(R)-(+)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩を含有する抗てんかん剤。

【請求項6】 請求項3記載の式 (III) の(S)-(-)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩を含有する抗てんかん剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なフッ素化バルプロ酸誘導体及び抗てんかん剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 バルプロ酸ナトリウムは、構造式 $(\text{CH}_3 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2)_2 \text{CHCOONa}$ を有する化合物であり、1963年にMeunierらによって抗てんかん作用を有することが発見された。その後、1967年にフランスで一般的使用が許可されて以来、世界中で用いられている。しかしながら、バルプロ酸ナトリウムを長期間連用すると、血中のアンモニア、GOT (グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミ

2

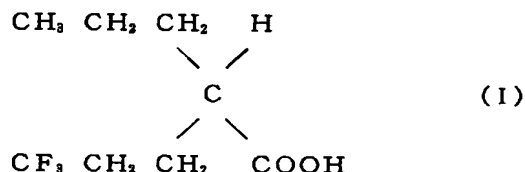
ナーゼ) 又は乳酸などの濃度が上昇し、肝毒性を示し、運動失調をもたらす。この作用と関連して臨床的には、傾眠、めまい又はふらつき等の副作用があることが報告されている。これに対して、バルプロ酸ナトリウムの薬効を持続しながら副作用を軽減するものとして、バルプロ酸の両アルキル部分の末端をフッ素原子で置換した化合物が提案されている (特開平4-21652号公報)。

【0003】

10 【発明が解決しようとする課題】 しかし、前記特開平4-21652号公報に開示された化合物よりも更に副作用を軽減することのできる化合物が求められている。本発明者は、この課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、バルプロ酸の片側アルキル部分の末端のみをフッ素原子で置換した形にすると、バルプロ酸ナトリウムの薬効を維持しながら、しかも副作用を著しく軽減できることを見出した。本発明は、こうした知見に基づくものである。

【0004】

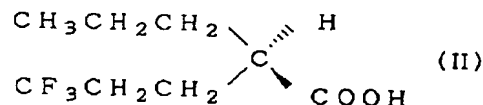
20 【課題を解決するための手段】 従って、本発明は式 (I)



の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸 (以下、フッ素化バルプロ酸又は本発明化合物と称することがある) 又は医薬上許容されるその塩に関する。また、本発明は、前記式 (I) の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸又は医薬上許容されるその塩を含有することを特徴とする、抗てんかん剤にも関する。

【0005】 本発明化合物は、R体、S体、及びR体とS体との混合物のいずれをも含むものである。R体は式 (II)

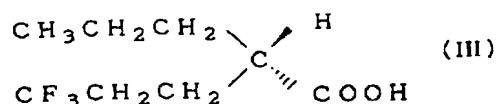
【化3】



の(R)-(+)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸であり、

【0006】 S体は式 (III)

【化4】



50 の(S)-(-)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロ

(3)

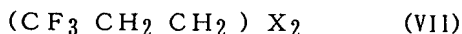
3

ロピル) - 吉草酸である。

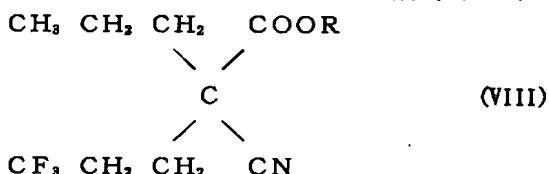
【0007】本発明のフッ素化バルプロ酸は、式(I)で表される遊離カルボン酸の形、又は医薬上許容されるその塩の形であることができる。医薬上許容される塩としては、無機塩基との無毒性の塩、例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、ルビウム又はセシウム)の塩、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム又はマグネシウム)の塩、周期表第IIIA族の軽金属(例えば、アルミニウム)の塩、又は、アンモニウム塩;あるいは、有機塩基との無毒性の塩、例えば、有機アミン、例えば、第1級、第2級又は第3級アミン(例えば、シクロヘキシルアミン、エチルアミン、メチルアミノエタノール、エタノールアミン又はピペリジン)との塩を挙げることができる。ナトリウム塩は、1*



(式中、Rは前記と同じ意味である)のシアノ吉草酸エステルを生成させ、次いで、得られたシアノ吉草酸エステルに一般式(VII)



(式中、X₂はハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である)のトリフルオロプロピルハライドを反応させることにより、一般式(VIII)



(式中、Rは前記と同じ意味である)のトリフルオロプロピルシアノ吉草酸エステルを生成する。

【0009】前記の反応工程において、始めに式(IV)のシアノ酢酸エステルに式(VII)のトリフルオロプロピルハライドを反応させ、次で、得られた生成物に式

(V)のプロピルハライドを反応させて、式(VIII)のトリフルオロプロピルシアノ吉草酸エステルを得ることもできる。

【0010】前記の反応は、有機溶媒、特に、極性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトン又はアルコール中で、好ましくは無水条件下で、常温下、冷却下又は加熱下(例えば、0℃~150℃、好ましくは50℃~100℃)で、一般的には2時間~70時間実施する。

【0011】前記の反応は、塩基の存在下で行なうことが好ましい。塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム又は炭酸カルシウム)、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化マグネシウム又は水素化カルシウム)、あるいはアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアルコール、特に、炭素数1~4個の低級アルコール(例えば、ナトリウムメチラート若し

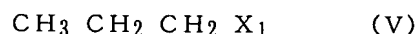
4

* / 2ナトリウム塩であることができる。

【0008】式(I)で表される本発明のフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩は、例えば、以下の方法で調製することができる。即ち、始めに、一般式(IV)



(式中、Rはアルキル基、特に、炭素数1~4個の低級アルキル基、例えば、メチル基、エチル基若しくはn-プロピル基、又はアリールアルキル基、例えばベンジル基である)のシアノ酢酸エステルと一般式(V)



(式中、X₁はハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である)のプロピルハライドとを反応させて、一般式(VI)



くはエチラート、カリウムメチラート若しくはエチラート、マグネシウムメチラート若しくはエチラート、又はカルシウムメチラート若しくはエチラート)を挙げることができる。また、層間移動触媒(例えば、テトラブチルアンモニウムプロマイド-水酸化ナトリウム水溶液)を用いることもできる。

【0012】続いて、前記式(VIII)のトリフルオロプロピルシアノ吉草酸エステルを、それ自体公知の方法

[例えば、JACS, 74, 5915 (1952) 参照]により、脱炭酸及び加水分解して、所望の式(I)のフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩を調製することができる。この脱炭酸及び加水分解は、前記式(VIII)のトリフルオロプロピルシアノ吉草酸エステルを有機溶媒、特に、親水性溶媒(例えば、グリコール類、例えば、エチレングリコール又はプロピレングリコール;アルコール類、例えば、メチルアルコール又はエチルアルコール)、又は芳香族炭化水素溶媒(例えば、トルエン又はキシレン)中に溶解し、或いは水に懸濁し、アルカリ性条件下(アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを添加して、pH13~14にする)、又は酸性条件下(無機酸、例えば、硫酸、塩酸又は臭化水素酸を添加して、pH1~2にする)にて、加熱下(例えば、120℃~250℃、好ましくは140℃~230℃)で、一般的には2時間~70時間反応させて、1段階法で実施することができる。

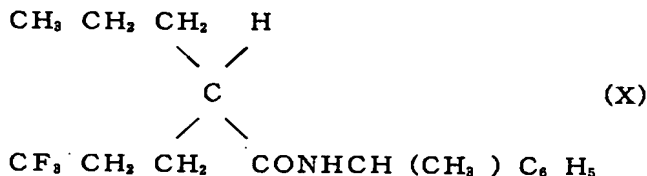
【0013】こうして、式(I)のフッ素化バルプロ酸(即ち、遊離カルボン酸)が得られた場合には、これをそれ自体公知の方法により、医薬上許容される塩に変えることができる。また、塩を遊離カルボン酸又は別の医薬上許容される塩に変えることもできる。前記式(I)の本発明のフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩、又は前記の各工程の途中で得られる中間生成物は、それ自体公知の方法(例えば、蒸留、抽出、沈殿、カラム分離、濃縮、冷凍乾燥)により単離し、そして精

(4)

5

製することができる。

【0014】前記の工程によって得られる式(I)の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸の2位炭素は不斉炭素であり、前記式(II)のR体と前記式(III)のS体の混合物である。この混合物から式(II)のR体と式(III)のS体は、例えば、以下の方法で分離*

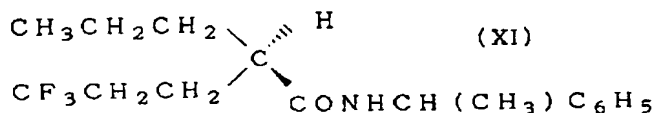


の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸-L-(-)-1-フェニルエチルアミドのジアステレオマー混合物を生成する。

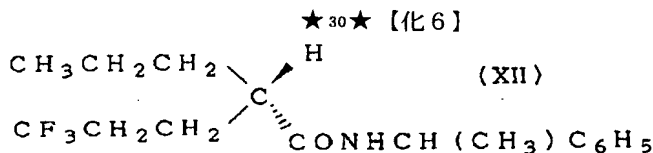
【0015】この反応には、式(I)の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸の酸ハライドを経由する方法と直接反応させる方法とがある。酸ハライドを経由する方法は、例えば、まず、式(I)の2-

(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸を塩化メチレン等の有機溶媒に溶解し、-5~+30℃の温度で、好ましくは室温でハロゲン化チオニル(例えば、塩化チオニル)と反応させる。反応時間は1~10時間である。得られる酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物)を塩化メチレン等の有機溶媒に溶解し、予め調製した式

(IX)のL-(-)-1-フェニルエチルアミンとトリ※



のR体と、式(XII)



のS体とに分離する。液体クロマトグラフィーは、例えば、シリカゲルカラム、及びn-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒等の有機溶媒を用いて実施する。

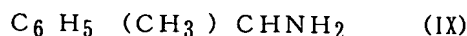
【0018】こうして得られる式(XI)のR体と式(XII)のS体とをそれぞれ加水分解することより、目的とする2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸のR体【式(II)】とS体【式(III)】をそれぞれ生成する。この加水分解反応は、例えば、塩酸等の無機酸及び/又は酢酸等の有機酸の水溶液中で行われる。反応温度は80~150℃、好ましくは100~130℃である。反応時間は1~50時間、好ましくは10~20時間である。

【0019】本発明の式(I)のフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩は、公知のバルプロ酸又はそのナトリウム塩と同様に、抗てんかん剤の有効成分として用いることができる。本発明による抗てんかん剤は、

6

* することができる。即ち、始めに、式(I)の2-

(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸と式



のL-(-)-1-フェニルエチルアミンとを反応させて式(X)

※エチルアミン等の有機塩基とを塩化メチレン等の有機溶媒に溶解した溶液に室温で滴下して反応させる。反応時間は1~10時間である。

【0016】直接反応させる方法は、例えば、式(I)の2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸と式(X)のL-(-)-1-フェニルエチルアミンとを塩化メチレン等の有機溶媒に溶解し、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)等の脱水試薬を加えて室温で1~20時間反応させる。

【0017】こうして得られる式(X)のジアステレオマー混合物を分取用液体クロマトグラフィーにより、式

(XI)

【化5】

★³⁰★【化6】

各種のてんかん症、てんかんに伴う性格行動障害、又は各種のけいれんの治療又は予防に対して有効である。本発明の抗てんかん剤においては、有効成分である本発明の前記式(I)のフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩のほかに、一般的な担体を含有することができる。

【0020】本発明による抗てんかん剤は、経口又は非経口的に投与することができる。経口投与では、例えば水溶液の形で用いることができる。非経口投与では、例えば注射剤の形で用いることができる。本発明の抗てんかん剤の投与量は、患者、治療すべき症状及び/又は投与方法によって変化するが、一般的には、前記式(I)のフッ素化バルプロ酸量として、1日当たり、1~100mg/kg、好ましくは5~20mg/kgである。この投与量を、1日に1回又は2~数回に分けて投与することができる。

7

【0021】本発明の抗てんかん剤は、有効成分である前記式(1)のフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩を、0.01～99重量%、好ましくは0.1～80重量%の量で含有する。本発明による前記式

(1)のフッ素化バルプロ酸のナトリウム塩の急性毒性を調べるため、ICR-Jcl系マウス(6週令)8匹を、透明なプラスチック製容器に入れ、前記フッ素化バルプロ酸ナトリウム(5%生理食塩水溶液の形)500mg/kgを経口投与した。投与後1週間にわたって観察したが、死亡は認められなかった。

【0022】

【実施例】以下、実施例によって本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1：2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸の調製

(1) 2-シアノ-吉草酸エチルエステルの調製
窒素雰囲気下で、2000mlのフラスコに無水炭酸カリウム138g(1.0モル)とジメチルホルムアミド800mlとシアノ酢酸エチル120g(1.06モル)とを加えて懸濁させ、65℃で1時間加熱下に攪拌した。この懸濁液に1-ブロモプロパン123g(1.0モル)をゆっくりと滴下し、同温度で4時間加熱攪拌を行った後、反応液を室温まで冷却した。不溶物をセライト濾去し、アセトンで十分に洗浄した後、濾液及び洗液を集めて溶媒を減圧下で留去し、得られた淡褐色油状物質を減圧蒸留して精製し、標記化合物の無色液体53gを得た。沸点は135～137℃/5.5mmHgであった。

【0023】(2) 2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2-シアノ-吉草酸エチルエステルの調製
窒素雰囲気下で、無水炭酸カリウム138g(1.0モル)のジメチルホルムアミド1000ml懸濁液に、2-シアノ-吉草酸エチルエステル123g(0.8モル)を加え、60℃で1時間加熱下に攪拌した。この懸濁液に3,3,3-トリフルオロプロピルプロマイド200g(1.13モル)を1時間かけて滴下し、同温度で10時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却した。不溶物をセライト濾去し、アセトンで十分に洗浄した後、濾液及び洗液を集めて溶媒を減圧下で留去し、得られた褐色油状物質を減圧蒸留して精製し、標記化合物の無色液体117gを得た。沸点は146～147℃/5.5mmHgであった。

【0024】(3) 2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸の調製

2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2-シアノ-吉草酸エチルエステル117g(0.47モル)を水300mlに懸濁し、攪拌しながら濃硫酸300mlを滴下した後、150℃で28時間加熱下に還流した。室温まで冷却した後、反応液を氷水中にかけ、クロロホ

(5)

8

ルム300mlで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた無色油状物質を減圧蒸留して精製し、標記化合物の無色液体59gを得た。沸点は147～148℃/5.8mmHgであった。

元素分析値：C₈H₁₃O₂F₃

実測値：C=48.50, H=6.40

理論値：C=48.48, H=6.61

¹H-NMR (GS×500-CDCl₃): 0.94 ppm (t, J=7.3Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 8.0-12.0 (bs, 1H)。

【0025】実施例2：R体とS体の分離

(1) 2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸-L-(-)-1-フェニルエチルアミドのジアステレオマーの調製

窒素雰囲気下で、2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸2g(10ミリモル)の塩化メチレン20ml溶液に、0℃で攪拌しながら塩化チオニル3.5g(29ミリモル)を滴下した後、室温まで昇温して2時間攪拌を続けた。溶媒及び過剰の塩化チオニルを減圧下で留去して得られた無色飴状の残渣を塩化メチレン5mlに溶解した。この溶液を、予め調製したL-(-)-1-フェニルエチルアミン1.5g(12ミリモル)及びトリエチルアミン1.5g(15ミリモル)を塩化メチレン50mlに溶解した溶液に、室温で滴下した後、同温度で2時間攪拌した。反応液を水中にかけ、クロロホルム10mlで3回抽出し、抽出液を5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して、標記のジアステレオマー混合物2.7gを得た。

【0026】(2) 2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸-L-(-)-1-フェニルエチルアミドのジアステレオマーの調製

窒素雰囲気下で、2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-吉草酸500mg(2.5ミリモル)及びL-(-)-1-フェニルエチルアミン330mg(2.7ミリモル)を塩化メチレン10mlに溶解した溶液に、室温で攪拌しながらDCC520mg(2.5ミリモル)を少量ずつ加え、同温度で4時間攪拌した。不溶物を濾去し、クロロホルムで洗浄した後、濾液及び洗液を水中にかけ、5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して、標記のジアステレオマー混合物1.0gを得た。

【0027】(3) R体とS体の分離

(6)

9

2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸-L-(-)-1-フェニルエチルアミドのジアステロマー混合物30gを、分取液体クロマトグラフィーにより、シリカゲルカラムで、n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1(vol)の溶媒にてリサイクル分取し、融点が123.5-125.5℃[純度99.5%(分析用液体クロマトグラフィー)]の化合物(a)13.41gと、融点が124.0-126.0℃[純度99.5%(分析用液体クロマトグラフィー)]の化合物(b)14.12gを得た。旋光度測定から化合物(a)は(+)-体、化合物(b)は(-)-体であったが、更に絶対立体構造を決定するためのサンプルとして、化合物(b)をn-ヘプタン/酢酸エチル(10/1)で再結晶して単結晶を作成し、X線結晶解析により、この化合物(b)はS体であることを決定した。

【0028】(4)(R)-(+)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸250mlのガラス製反応管に実施例2(3)で得られたアミド体(a)10.0g、濃塩酸50ml及び酢酸50mlを封入し、115℃で15時間加熱攪拌しながら加水分解を行った。冷却後に反応液を水中にかけ、クロロホルムで抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた油状物質を減圧蒸留し、更に得られた留分をマイクロ蒸留装置で精密蒸留して、標記の無色液体3.3gを得た。沸点は76-77℃/2mmHgであった。

元素分析値： $C_8H_{13}O_2F_3$

実測値：C=48.52, H=6.50

理論値：C=48.48, H=6.61

^1H-NMR (GS×500- $CDCl_3$) : 0.94 ppm (t, J=7.3Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 8.0-12.0 (bs, 1H)。

【0029】この(R)-(+)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸200mg(1.01ミリモル)を乾燥塩化メチレン5mlに溶解し、室温でL-(-)-1-フェニルエチルアミン130mg(1.07ミリモル)を加えた後、DCC210mg(1.02ミリモル)の乾燥塩化メチレン5ml溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、反応液を希塩酸水溶液にかけ、クロロホルムで抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを高速液体クロマトグラフィーで分析して光学純度を求めたところ、光学純度は95.5%であった。

【0030】(5)(S)-(-)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸250mlのガラス製反応管に実施例2(3)で得られたアミド体(b)1

10

0.0g、濃塩酸40ml及び酢酸40mlを封入し、115℃で15時間加熱攪拌しながら加水分解を行った。冷却後、反応液を水中にかけ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた油状物質を減圧蒸留し、得られた留分をマイクロ蒸留装置で更に精密蒸留して、標記の無色液体2.2gを得た。沸点は76-77℃/2mmHgであった。

元素分析値： $C_8H_{13}O_2F_3$

10 実測値：C=48.50, H=6.52

理論値：C=48.48, H=6.61

^1H-NMR (GS×500- $CDCl_3$) : 0.94 ppm (t, J=7.3Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 8.0-12.0 (bs, 1H)。

【0031】この(S)-(-)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸200mg(1.01ミリモル)を乾燥塩化メチレン5mlに溶解し、室温でL-(-)-1-フェニルエチルアミン130mg(1.07ミリモル)を加えた後、DCC210mg(1.02ミリモル)の乾燥塩化メチレン5ml溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、反応液を希塩酸水溶液にかけ、クロロホルムで抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを高速液体クロマトグラフィーで分析して光学純度を求めたところ、光学純度は97.2%であった。

30 【0032】実施例3：2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウムの調製

水3.6ml中に水酸化ナトリウム0.14gを溶解した水溶液に、前記実施例1で得られた2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸0.71gを加えて溶解させ、この溶液を凍結乾燥して得た無色固体にアセトニトリル50mlを加えた。微量の不溶物を活性炭によって除き、セライト濾過し、溶媒を減圧下で留去して、アメ状物質0.80gを得た。この生成物に少量のメチルアルコールを加えて減圧下で溶媒を留去する操作を5回繰り返して水を除去した後、ジエチルエーテル(20ml)及びn-ヘキサン(30ml)から白色析出物を生成して濾過することにより2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム0.56gを得た。

【0033】実施例4：抗けいれん作用

本発明による2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム(以下、本発明化合物)と、公知の5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム(以下、公知化合物)との抗けいれん作用を、ベンチレンテトラゾー

50

(7)

11

ル誘発けいれんに関して、CDF₁系マウス（オス；6週令；平均体重25g）を用いて比較した。本発明化合物及び公知化合物をそれぞれ蒸留水に溶解した後、4時間絶食したマウスに経口投与した。投与量は、本発明化合物265mg/kg及び530mg/kg、そして公知化合物330mg/kg及び660mg/kgとなるようにした。これは、ナトリウム塩としてのモル換算で、それぞれ1.2ミリモル/kg及び2.4ミリモル/kgに相当する。コントロールとして、蒸留水だけを経口投与した。各群でマウス20匹を用いた。

【0034】前記の各化合物を投与してから1時間経過後に、ベンチレンテトラゾールの0.7%生理食塩水溶液を70mg/kg用量となるように腹腔内に投与した。ベンチレンテトラゾールの投与後にマウスを個別にケージに入れ、以下の4項目の行動指標の発現を45分間にわたって観察した。以下の行動指標は、点数の低い指標から高い指標の順に、ベンチレンテトラゾールで誘

表1

供試化合物	投与量（経口）		けいれん発作 インデックス（注1） 平均値±標準偏差
	mg/kg	（ミリモル/kg）	
コントロール	—	（—）	3.0 ± 0.16
公知化合物	330	（1.2）	2.3 ± 0.18（注2）
	660	（2.4）	1.95 ± 0.26（注2）
本発明化合物	265	（1.2）	2.1 ± 0.18（注2）
	530	（2.4）	1.65 ± 0.25（注2）

（注1）コントロール群と各化合物処置群との統計的有意差は、ウィルコックソンの順位和検定により計算した。

（注2） $P < 0.05$

公知化合物及び本発明化合物はともに、1.2ミリモル/kg及び2.4ミリモル/kgの投与量において統計的に有意な抗けいれん作用を示した。

【0036】実施例5：副作用としての運動失調の検討
本発明による2-（3,3,3-トリフルオロプロピル）-吉草酸ナトリウム（以下、本発明化合物）と、公知の5,5,5-トリフルオロ-2-（3,3,3-トリフルオロプロピル）-吉草酸ナトリウム（以下、公知化合物）との副作用を、運動失調に関して、ローターロッド試験装置（夏目製作所）及びCDF₁系マウス（オス；6週令；平均体重25g）を用いて比較した。ローターロッド試験においては、ローターの回転数を毎分4回とした。また、使用したローターの直径は3.2cmであった。試験に使用したマウスとしては、試験実施の前日に6回のトレーニングを行ない、再現性良く2分間以上ローターに乗っていることができるマウスだけをまず選び、更にそれらのマウスについて試験実施の当日に2回トレーニングを行ない、2回とも2分間以上ローターに乗ることができたものだけを選んだ。本発明化合物

12

* 発されるけいれん発作の強度に対応している。そこで、45分間の観察期間内に発現された最強のけいれん発作の行動指標をそのマウスのけいれん発作の点数（けいれん発作インデックス）として数値化した。

点数1：間代性筋攣縮（myoclonic-jerks）

点数2：四肢の強直性けいれん（tonic convulsion）

10 点数3：発声ジャンプなどを伴う強直性-間代性けいれん（tonic-clonic convulsion）

点数4：四肢を後方に強直し、呼吸困難に陥り、通常は死亡する極度の強直性けいれん（violent-tonic convulsion）

抗けいれん作用の実験結果を表1に示す。

【0035】

及び公知化合物をそれぞれ蒸留水に溶解した後、4時間絶食したマウスに経口投与した。蒸留水を同様に経口投与したものをコントロールとして、各薬剤と比較した。各群でマウス10匹を用いた。最初に予備試験として、公知化合物330mg/kg及び660mg/kg、そして本発明化合物265mg/kg及び530mg/kgを投与してローターロッド試験を行なったが運動失調は認められなかった。次に、公知化合物1320mg/kg（4.8ミリモル/kg）を投与した場合には、投与してから30分経過後に、マウス10匹のうち2匹が1分間未満でローターから落下し、60分経過後には10匹中4匹が1分間以内に落下し、軽度の運動失調を示した。一方、本発明化合物1060mg/kg（モル換算で4.8ミリモル/kg）を投与した場合には、投与してから30分経過後で運動失調は認められず、60分経過後でも、10匹中3匹が1分間以内に落下する極めて軽度の運動失調を示すだけであった。

【0037】本発明化合物及び公知化合物が示す上記の運動失調について、定量的な評価を試みた。以下に示すとおり、運動失調の程度を6段階で評価して点数を付け、それらの点数から各群の平均値を計算した。

点数0：2分間以上ローターに乗っていない（運動失調なしの）マウス

(8)

13

点数1：ローターに乗ってられる時間が1分間以上2分間未満の軽度の運動失調のマウス

点数2：ローターに乗ってられる時間が30秒間以上1分間未満のマウス

点数3：ローターに乗ることはできるが30秒間未満で落ちてしまうマウス

表2

供試化合物	投与量 (経口) mg/kg (ミリモル/kg)
コントロール	— (—)
公知化合物	1320 (4.8)
本発明化合物	1060 (4.8)

(注1) コントロール群と各化合物処置群との統計的有意差は、ウイルコックスンの順位和検定により計算した。

以上のように、本発明化合物においては、公知化合物と比較して、運動失調の副作用が軽減していることが明らかである。

【0039】実施例6：製剤の調製

1バイアル中に、実施例3で得られた2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム500mg

14

* 点数4：正向反射はあるが、ローターに乗ることができないマウス

点数5：正向反射がないマウス

投与してから1時間経過後の運動失調の発現状態を評価した。結果を次の表2に示す。

【0038】

運動失調の点数 (注1)

(1時間後)

平均値±標準偏差

0.1±0.1

1.2±0.5

1.0±0.5

gを含有させ、滅菌生理食塩水2mlに溶解させ、注射剤を調製した。

【0040】

【発明の効果】本発明による新規なフッ素化バルプロ酸又は医薬上許容されるその塩は、従来公知の5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウムにおける抗けいれん作用を維持しながら、しかも副作用を更に軽減することができ、有用な抗てんかん剤を提供することができる。

20